

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-179073

(43)Date of publication of application : 11.07.1997

(51)Int.Cl.

G02C 7/04  
A61F 2/16  
A61L 27/00  
C08F216/36  
C08F220/28  
C08F220/36  
C08J 7/04  
// C08F 8/00

(21)Application number : 07-336453

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD  
RI FUKUMEN

(22)Date of filing : 25.12.1995

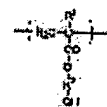
(72)Inventor : RI FUKUMEN

## (54) NOVEL COPOLYMER OF TERNARY COMPONENT SYSTEM AND OCULAR LENS CONSISTING OF THIS COPOLYMER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain stock adequately applicable to a foldable ocular lens by using a copolymer consisting of specific components.

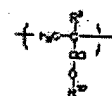
SOLUTION: This copolymer consists of the structural units expressed by formulas I, II and III in which the compd. of the formula I is 60 to 80% (w/w), the compd. the formula II is 10 to 30% (w/w) and the compd. of the formula III is 5 to 20% (w/w) and the entire part makes 100%. In the formula I, R1 denotes a hydrogen atom or lower alkyl group and R2 denotes a lower alkylene group; the alkylene group may be substd. with a hydroxy group and may have an oxygen atom in the alkylene chain. In the formula II, R3 denotes formula IV or single bond, R4 denotes a hydrogen atom or lower alkyl group and m, n, p, q denote an integer from 1 to 4. In the formula IV, R5 to R8 respectively denote hydrogen atoms or lower alkyl groups. In the formula III, R9 denotes a hydrogen atom or lower alkyl group and R10 denotes a lower alkyl group.



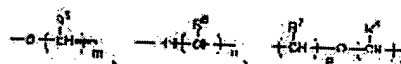
I



II



III



IV

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

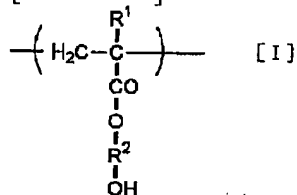
Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## CLAIMS

[Claim(s)]

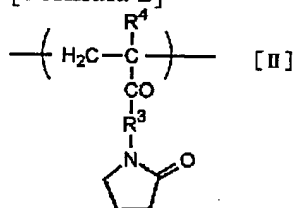
[Claim 1] Following [I], [II], and [III] It consists of a configuration unit expressed, and [I] is 60 - 80% (W/W), and [II] is 10 - 30% (W/W), Copolymer with which [III] becomes 100% as a whole at 5 - 20% (W/W).

[Formula 1]

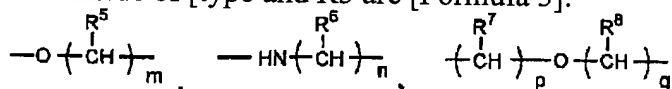


[-- R1 shows a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among a formula, R2 shows a low-grade alkylene group, and this alkylene group may be permuted by the hydroxy group, and you may have the oxygen atom in the alkylene chain.]

[Formula 2]

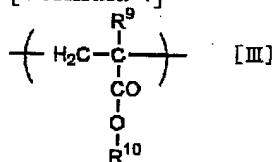


The inside of [type and R3 are [Formula 3].



(R5, R6, R7, and R8 show a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, respectively) or single bond -- being shown -- R4 A hydrogen atom or a low-grade alkyl group is shown, and m, n, p, and q show the integer of 1-4.]

[Formula 4]



[-- R9 shows a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among a formula, and R10 shows a low-grade alkyl group.]

[Claim 2] The copolymer according to claim 1 whose molecular weight is 10,000-100,000.

[Claim 3] R1 At a hydrogen atom or a methyl group, it is R2. Copolymer according to claim 1 which is -(CH2) 2- or -(CH2) 3-.

[Claim 4] R3 It is R4 at -OCH2-, -OCH2 CH2-, -NHCH2-, or single bond. Copolymer according to claim 1 which is a hydrogen atom or a methyl group.

[Claim 5] R9 Copolymer according to claim 1 whose R10 is a methyl group or an isobutyl radical in a hydrogen atom or a methyl group.

[Claim 6] R1 At a hydrogen atom or a methyl group, it is R2. At -(CH2) 2- or -(CH2) 3-, it is R3. It is R4 at -OCH2-, -OCH2 CH2-, -NHCH2-, or single bond. At a hydrogen atom or a methyl group, it is R9. Copolymer according to claim 1 whose R10 is a methyl group or an isobutyl radical in a hydrogen atom or a methyl group.

- [Claim 7] R1 At a methyl group, it is R2. At  $-(CH_2)_2-$ , it is R3. At  $-OCH_2CH_2-$ , it is R4. At a methyl group, it is R9. Copolymer according to claim 1 whose R10 is a methyl group in a methyl group.
- [Claim 8] [I] is 65 - 75% (W/W), and [II] is 15 - 25% (W/W), and [III]. Copolymer according to claim 1 which becomes 100% as a whole at 5 - 15% (W/W).
- [Claim 9] [I] is 70% (W/W) and [II] is 21% (W/W) and [III]. Copolymer according to claim 1 which is 9% (W/W).
- [Claim 10] R1 At a hydrogen atom or a methyl group, it is R2. By  $-(CH_2)_2-$  or  $-(CH_2)_3-$  R3 By  $-OCH_2-$ ,  $-OCH_2CH_2-$ ,  $-NHCH_2-$ , or single bond R4 At a hydrogen atom or a methyl group, it is R9. By the hydrogen atom or the methyl group R10 is a methyl group or an isobutyl radical, [I] is 60 - 80% (W/W), and [II] is 10 - 30% (W/W), Copolymer with which [III] becomes 100% as a whole at 5 - 20% (W/W).
- [Claim 11] R1 At a methyl group, it is R2. At ethylene, it is R3. At  $-OCH_2CH_2-$ , it is R4. At a methyl group, it is R9. In a methyl group, R10 is a methyl group, [I] is 70% (W/W) and [II] is 21% (W/W) and [III]. Copolymer according to claim 1 which is 9% (W/W).
- [Claim 12] The copolymer according to claim 1 over which the bridge is constructed by the acrylate system or the acrylamide system cross linking agent.
- [Claim 13] A cross linking agent is ethylene glycol. Bis-methacrylate, diethylene glycol Bis-methacrylate or N, N'-methylene Copolymer according to claim 12 whose amount of the cross linking agent it is chosen from a screw (acrylamide) and is 0.01 - 2.0wt% of the total amount of monomers.
- [Claim 14] The copolymer according to claim 12 whose amount of the cross linking agent is 0.1 - 1.0wt% of the total amount of monomers.
- [Claim 15] The copolymer according to claim 12 whose amount of the cross linking agent is 0.5 - 1.0wt% of the total amount of monomers.
- [Claim 16] The ophthalmic lens fabricated with the copolymer according to claim 1 or 12.
- [Claim 17] The foldable intraocular implant fabricated with the copolymer according to claim 1 or 12.
- [Claim 18] The copolymer according to claim 1 or 12 by which surface treatment was carried out by the poly saccharides.
- [Claim 19] The copolymer according to claim 18 with which surface treatment is made by the covalent bond of a polymer and the poly saccharide.
- [Claim 20] The copolymer according to claim 18 made when formation of covalent bond uses a divinyl sulfone.
- [Claim 21] The copolymer according to claim 18 whose poly saccharides are heparin, hyaluronic acid, or its salt.
- [Claim 22] The ophthalmic lens fabricated with the copolymer according to claim 18.
- [Claim 23] The foldable intraocular implant fabricated with the copolymer according to claim 18.
- [Claim 24] The copolymer containing an ultraviolet ray absorbent according to claim 1 or 12.
- [Claim 25] The copolymer according to claim 24 whose ultraviolet ray absorbent is a benzophenone system or a benzotriazol system.
- [Claim 26] The copolymer according to claim 1 or 12 which an ultraviolet ray absorbent is an acrylic monomer containing hydroxy benzophenone residue or benzotriazol residue, and is characterized by the ultraviolet ray absorbent carrying out the chemical bond.
- [Claim 27] The ophthalmic lens fabricated with the copolymer according to claim 24 or 26.
- [Claim 28] The foldable intraocular implant fabricated with the copolymer according to claim 24 or 26.
- [Claim 29] The foldable intraocular implant which is fabricated with a copolymer according to claim 1 or 12, and has the following property.
- a) For the rate restored to the original condition from the condition which the refractive index 1.4-1.6b Folded up, the tensile strength at the time of 3 - 6 second c swelling is 10psi(s). It is [claim 30] above. The foldable intraocular implant to which it was fabricated with the copolymer according to claim 1 or 12, and surface treatment of the front face was further carried out for the copolymer by the poly saccharides including the ultraviolet ray absorbent.
- [Claim 31] The foldable intraocular implant according to claim 30 as which an ultraviolet ray absorbent

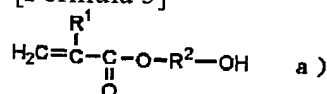
is chosen as from a benzophenone system or a benzotriazol system, and the poly saccharides are chosen from heparin, hyaluronic acid, or its salt.

[Claim 32] The foldable intraocular implant by which was fabricated with the copolymer according to claim 26, and surface treatment was further carried out by the poly saccharides in this copolymer front face.

[Claim 33] The foldable intraocular implant according to claim 32 as which the poly saccharides are chosen from heparin, hyaluronic acid, or its salt.

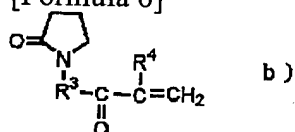
[Claim 34] The copolymer which is made to carry out copolymerization of the monomer expressed with Following a, and b and c, and is obtained.

[Formula 5]

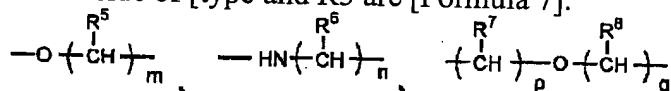


[-- R1 shows a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among a formula, R2 shows a low-grade alkylene group, and this alkylene group may be permuted by the hydroxy group, and you may have the oxygen atom in the alkylene chain.]

[Formula 6]

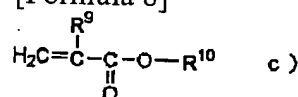


The inside of [type and R3 are [Formula 7].



(R5, R6, R7, and R8 show a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, respectively) or single bond -- being shown -- R4 A hydrogen atom or a low-grade alkyl group is shown, and m, n, p, and q show the integer of 1-4.]

[Formula 8]



[-- R9 shows a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among a formula, and R10 shows a low-grade alkyl group.]

[Claim 35] The polymer given in the 34th term of a claim given molecular weight is 10,000-100,000.

[Claim 36] The manufacturing method of the copolymer given in the 34th term of a claim characterized by carrying out copolymerization of each component of a, b, and c which are specified in the 34th term of a claim, using potassium persulfate, ammonium persulfate, a benzophenone, or a methacryloyloxy hydroxy benzophenone as a polymerization initiator.

[Translation done.]

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to a useful copolymer (copolymer) at an ophthalmic lens and the foldable (foldable) intraocular implant (it is written as "foldableIOL" below) which can be bent and can be especially inserted into an eye.

[0002]

[Description of the Prior Art] Although an intraocular implant (IOL) is replaced with and inserted in the lens removed at the time of a cataract operation, since it was used for transplantation for the first time in 1949, various researches have been made about the material. However, the change also with the big operation approach was accomplished and the property for which IOL is asked with an advance of the operation approach has also changed. Recently, there is also the spread of ultrasonic emulsification aspiration etc., and the incision for removal of the lens which became muddy etc. is small, comes to end, and is also changing the property for which IOL inserted according to it is asked. For example, in order to make it more possible in insertion than a small incision, it is the property as the so-called foldableIOL which can insert in the folded-up form and can be made to open within a sac. Then, various researches have been made also about the material of IOL. Although polymethylmethacrylate (PMMA), silicone, acrylic resin, etc. are widely used for some time as a material of IOL, silicone and acrylic resin are used as a material of foldableIOL, and, recently, the copolymer of hydroxyethyl methacrylate, methyl methacrylate, etc. is used. Moreover, in addition to research of these materials, in order to prevent the effect of ultraviolet rays to a retina, making ultraviolet ray absorbents, such as a hydroxy benzophenone and hydroxyphenyl benzotriazol, contain and coating an IOL front face with the poly saccharides, such as heparin, further for the purpose of self-possessed prevention of improvement in biocompatibility, a cell, etc. are also actually applied.

[0003] By the way, it is an example of a report about the polymer which includes the configuration unit which consists of an acrylic monomer which is the description of this invention, and which has a pyrrolidone group as the part, especially the polymer aiming at the application to an ophthalmic lens. For example, the copolymer of a methacryloiloxy-ethyl-2-pyrrolidone, an acrylic acid, etc. (JP,4-28705,A), Although a polymer (JP,2-8218,A) with a pyrrolidone group etc. is in the polymer (JP,2-43208,A) and polyoxyalkylene frame which an acrylic acid and a pyrrolidone become from the monomer which carried out amide association When it becomes what indicated 3 component system copolymer especially, vinyl pyrrolidone, a hydroxyethyl methacrylic acid, and the copolymer of methyl methacrylate (JP,53-105250,A), The copolymer (JP,5-150197,A) of a methacryloiloxy-ethyl-2-pyrrolidone, alkyl methacrylate, and fluoro alkyl methacrylate etc. is known. Furthermore, about the application possibility to foldableIOL which it is the main purpose to apply these researches to a soft contact lens, and is not a thing aiming at the application to IOL, but is especially the key objective of this invention, even suggestion is not carried out at all.

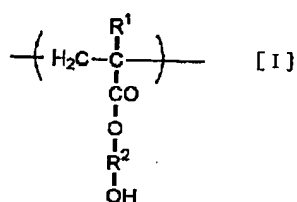
[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] If it says in more detail, it will aim at the application to foldableIOL, but this invention needs to take into consideration a refractive index, tensile strength, a restoration rate, etc., in case the material of foldableIOL is studied, an ophthalmic lens and. For example, if one refractive index is too low, the thickness of IOL will increase too much, and since the aberration of a periphery will become large too much if too high, a suitable refractive index is needed. Speaking concretely, it being desirable to become the range's of 1.4-1.6.

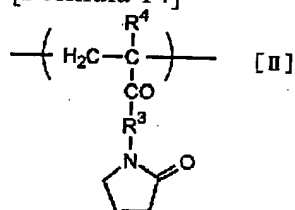
[0005] 2) In order that foldableIOL may carry out insertion actuation using forceps, the tensile strength which is equal to the actuation is needed.

[0006] 3) foldableIOL must be restored to the original configuration within an after [ insertion ] sac. Speaking generally, possibility of giving the mechanical invasion to a circumference organization coming out as a restoration rate becomes quick, although a restoration rate changes also with liking of a way person and capacity. On the other hand, while operation time amount becomes long as a restoration

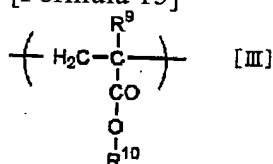




[Formula 14]



[Formula 15]



In each above-mentioned formula with low-grade alkyl Methyl, ethyl, propyl, The alkyl of the straight chain which has 1-6 carbon atoms, such as isopropyl, butyl, isobutyl, and hexyl, or branching is shown. With low-grade alkylene - The alkylene of the straight chain which has 1-6 carbon atoms, CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, etc., or branching is shown.

[0012] It is R<sup>1</sup> when a desirable example is especially given among the above. It is a hydrogen atom or a methyl group, R<sup>2</sup> is -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- or -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, and it is R<sup>3</sup>. It is -OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-, or single bond, and is R<sup>4</sup>. It is a hydrogen atom or a methyl group, and is R<sup>9</sup>. It is a hydrogen atom or a methyl group, and R<sup>10</sup> is a methyl group or an isobutyl radical.

[0013] As a combination, each aforementioned group's combination is desirable, R<sup>1</sup> is a methyl group especially, and it is R<sup>2</sup>. It is -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, and is R<sup>3</sup>. It is -OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-, R<sup>4</sup> is a methyl group, and it is R<sup>9</sup>. It is a methyl group and the combination whose R<sup>10</sup> is a methyl group is desirable.

[0014] For the rate of the configuration unit of the copolymer by this invention, preferably, [I] is 65 - 75% (W/W), and [II] is 15 - 25% (W/W), and [III]. It is 5 - 15% (W/W) (as a whole 100%), and especially preferably, [I] is 70% (W/W) and [II] is 21% (W/W) and [III]. It is 9% (W/W).

[0015] The suitable thing of the copolymer by this invention is R<sup>1</sup>. They are a hydrogen atom or a methyl group. R<sup>2</sup> At -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- or -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, it is R<sup>3</sup>. By -OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-, or single bond R<sup>4</sup> At a hydrogen atom or a methyl group, it is R<sup>9</sup>. By the hydrogen atom or the methyl group R<sup>10</sup> is a methyl group or an isobutyl radical. [I] 60 - 80% (W/W), [II] is 10 - 30% (W/W), [III] is the copolymer which becomes 100% as a whole at 5 - 20% (W/W), and it is R<sup>1</sup> especially. By the methyl group R<sup>2</sup> It is ethylene and is R<sup>3</sup>. It is -OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>- and is R<sup>4</sup>. It is a methyl group and is R<sup>9</sup>. It is a methyl group and R<sup>10</sup> is a methyl group, [I] is 70% (W/W) and [II] is 21% (W/W) and [III]. It is the copolymer which is 9% (W/W).

[0016] The copolymer of this invention can be suitably manufactured by carrying out copolymerization of each monomer component of a, b, and c, using potassium persulfate, ammonium persulfate, a benzophenone, or a methacryloyloxy hydroxy benzophenone as a polymerization initiator.

[0017] As a polymerization initiator for generally manufacturing a copolymer, although azobisisobutyronitril is most used widely, the mechanical strength it should be satisfied with the approach of a mechanical strength as a material of foldable IOL which is the purpose of this application is not obtained. this invention person found out collectively that a copolymer with the mechanical strength which should be satisfied as a material of foldable IOL was obtained by using potassium



persulfate, ammonium persulfate, a benzophenone, or a methacryloyloxy hydroxy benzophenone as a polymerization initiator, as a result of inquiring wholeheartedly about a polymerization initiator.

[0018] Moreover, as molecular weight (viscosity average molecular weight) of the copolymer of this invention, what is necessary is just 10,000 or more. Generally, in a copolymer, although molecular weight seldom affects the property of a copolymer and is not an important factor, the reinforcement of a copolymer is affected. Although molecular weight and reinforcement are in almost linear proportionality or less by about 10,000, if 10,000 is exceeded, reinforcement will also reach max mostly and they will become near uniformly. Therefore, although the thing of the stable reinforcement is not obtained and a problem arises about the reinforcement as foldableIOL or less in 10,000, if it becomes 10,000 or more, a problem will almost be lost. However, molecular weight's being also too high and the molecular weight as a copolymer which the desirable molecular weight range as a copolymer is 10,000-100,000, and is obtained in the below-mentioned example since it is not desirable as reinforcement of foldableIOL go into this range.

[0019] According to the configuration of this invention, a refractive index, tensile strength, a restoration rate, etc. can be set up by choosing the ratio of each configuration unit suitably according to a request.

[0020] For example, although the increment in the ratio of a configuration unit [I] hardly affects a refractive index and a restoration rate, it has the inclination to reduce slight tensile strength. Although the increment in the ratio of a configuration unit [II] brings about the rise effectiveness of a refractive index and hardly affects a restoration rate, it has the inclination to reduce slight tensile strength.

Configuration unit [III] Although the increment in a ratio brings about the rise of a restoration rate, and enhancement of tensile strength, it is tended a little to make a refractive index small. Desired foldableIOL can be obtained by using these properties well. Reinforcement [ the desirable ratio of each configuration unit / 10psi ], i.e., when actually inserting into an eye (at the time of swelling), it is, to which it is 1.4-1.6, and a restoration rate does not make it too early, but a refractive index is too late, it is the rate, i.e., 3 - 6 seconds, which is not, and tensile strength can be equal to actuation with forceps enough although it is as above-mentioned, when the thing of this desirable ratio is used foldableIOL of a more than can be obtained. In addition, since a restoration rate is influenced by liking of a way person as mentioned above, it may be set as about \*\*2 seconds for 3 to 6 seconds.

[0021] Although there are a hydrophobic thing and a thing of a hydrophilic property in foldableIOL and it is used according to the purpose, respectively, the copolymer of this invention is the thing of a hydrophilic property. In foldableIOL of a hydrophilic property, it is dry. Circulate and keep it in the condition, and it is made to swell with purified water before use, and inserts into an eye. Although the degree of a hydrophilic property is guessable with water content, the biocompatibility of foldableIOL, flexibility, etc. are affected. Water content can be chosen by choosing the ratio of each configuration unit in the case of this invention. For example, water content is raised and the increment in a configuration unit [I] and the ratio of [II] is a configuration unit [III]. The increment in a ratio reduces water content. As water content, 25 - 50% of thing is desirable.

[0022] Intermolecular bridge formation may be carried out and this invention copolymer can aim at adjustment of physical reinforcement or water absorption by making a bridge construct. As a cross linking agent, an acrylate system or an acrylamide system cross linking agent is mentioned, and it is ethylene glycol as concrete instantiation. Bis-methacrylate, diethylene glycol Bis-methacrylate or N, N'-methylene A screw (acrylamide) is mentioned. Although a polymer will become hard and a restoration rate will become quick if the amount of the cross linking agent used increases, on the other hand, it becomes weak. as the amount used -- 0.01 - 2.0wt% of the total amount of monomers -- it is especially preferably [ 0.5 - 1.0wt% of ] desirable at 0.1 - 1.0wt%.

[0023] Although the technique of making IOL containing an ultraviolet ray absorbent is being used widely in order to prevent the bad influence to a retina, an ultraviolet ray absorbent can be made to contain suitably also in this invention. About the content approach, although there are an approach (approach actually used widely) of making an ultraviolet ray absorbent containing physically, and a method of carrying out the chemical bond (it becoming the monomer component in which the ultraviolet ray absorbent itself forms a copolymer) of the ultraviolet ray absorbent to a copolymer, both approaches

can be used in this invention. Especially, in the case of the latter, there is a big merit that an ultraviolet ray absorbent does not leak out from IOL, at the time of IOL use. Especially if it can be used for IOL as a class of ultraviolet ray absorbent, it will not be limited, but if an example is given, the things or those acrylic-acid derivatives of a benzophenone system or a benzotriazol system are used, and a hydroxy benzophenone, hydroxyphenyl benzotriazols, or those acrylic-acid derivatives, for example, a 4-methacryloyloxy-2-hydroxy benzophenone, are specifically suitable.

[0024] Although the technique which coats an IOL front face with the poly saccharides for the purpose of self-possessed prevention of improvement in biocompatibility, a cell, etc. is used recently, since it has the hydroxy group of isolation at the end, this invention copolymer can carry out covalent bond to the poly saccharides, and the problem of exfoliation of coating is not produced. Moreover, it completes only by also being able to make this covalent bond form very easily, for example, processing using a divinyl sulfone. As a concrete example of the poly saccharides, heparin, hyaluronic acid, or its salts (sodium salt, potassium salt, etc.) are suitable.

[0025] Furthermore,  $r_1$   $x$   $r_2$  of monomer conversion (monomer reactivity ratio and MRR) with the acrylic-acid derivative b, i.e., the component, and Component a including a pyrrolidone group which are a characteristic monomer component as a description of this invention copolymer It is mentioned that it is close to 1.0.  $r_1$   $x$   $r_2$  It is shown that an ideal polymerization can perform that it is close to 1.0. Component a is 2-hydroxyethyl. Methacrylate and Component b are N-pylori DONOECHIRU. It is  $r_1$   $x$   $r_2$  when the case where it is acrylate is taken for a concrete example. It is set to 1.03. This measurement of MRR is the approach (J.Am.Chem.Soc., 1994, 66, 1594) of Mayo-Lewis. It carried out by following.

[0026] Although this invention relates to a flexible IOL material with flexibility, when operating it on both sides of this with forceps in such IOL, it may take time amount until the marks of forceps remain in an IOL front face and IOL reverts. However, the copolymer of this invention is excellent in stability, and can also solve such a problem.

[0027] Furthermore, although a laser beam may be used for the therapy of a secondary cataract etc., when it is necessary to perform such a therapy after IOL wearing, by the conventional silicone system IOL, a lens becomes muddy, transparency may be spoiled, and denaturation takes place and a visual field may be spoiled also for a little periphery a little. However, such turbidity is not accepted, in the case of the copolymer of this invention, maintenance of transparency is also possible, and the denaturation of a periphery hardly takes place to it, either. The copolymer of this invention can be easily fabricated to foldable IOL of the form actually used. The shaping can be performed using a well-known approach. Although especially the copolymer of this invention is suitable for foldable IOL, it is applicable suitable also for a soft contact lens from the characteristic property.

[0028]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, an example explains the gestalt for carrying out this invention concretely.

[0029] Reference example (composition of a monomer)

Reference example 1 2-(2-pyrrolidone-1-IRU) ethyl Acrylate (PyEA) The chloroform (100ml) solution of acrylic-acid chloride (50ml) was dropped at the synthetic 1-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidone (50ml) and the chloroform (150ml) solution of triethylamine (85ml) in 2 hours, agitating. At 4 degrees C, reaction mixture was agitated at 50 degrees C for 2 hours, and was filtered after cooling for 20 hours. The sodium-carbonate water solution washed filtrate 15%, and it carried out vacuum concentration. Vacuum distillation of the oily matter obtained was carried out, and the mark compound was obtained with 70% of yield.

[0030] bp: 112-113 degrees C / 0.5Torr NMR (ppm, TMS, and CDCl<sub>3</sub>) : 6.14 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.20 (m, 4H) IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1735, 1676, 1639, 1361 [0031] The following compounds were obtained like the reference example 1.

[0032] - 2-(2-pyrrolidone-1-IRU) ethyl Methacrylate (PyEMA) bp: 120-122 degrees C /, 0.5Torr NMR (ppm, TMS, and CDCl<sub>3</sub>) : 6.10 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 1.94 (m, 3H) IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1735, 1676, 1639, 1361 [0033] - 2-pyrrolidone-1-ylmethyl Acrylate (PyMA)

bp:92-93 degrees C / 0.5TorrNMR (ppm, TMS, and CDCl<sub>3</sub>) : 6.34-6.83 (m, 2H), 6.06-6.12 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 3.57-3.69 (m, 2H), 1.91-2.50(m, 4H) IR (KBr, cm-1) : 1708, 1639, 1415 [0034] - 2-pyrrolidone-1-ylmethyl Methacrylate (PyMMA) bp:95-96 degrees C / 0.5TorrNMR (ppm, TMS, and CDCl<sub>3</sub>) : 6.13-6.16 (s, 1H), 5.59-5.61 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 1.9-2.43 (m, 4H), 1.96(m, 3H) IR (KBr, cm-1) : 1716, 1636, 1420 [0035] Reference example 2 N-(2-pyrrolidone-1-ylmethyl) acrylamide (PyMAm) It agitated at 150 degrees C under nitrogen-gas-atmosphere mind for 1 hour, distilling off the methanol which generates a synthetic 1-methoxymethyl-2-pyrrolidone (65.6g), acrylamide (75.5g), toluenesulfonic acid (0.20g), and the mixture of phenothiazin (0.20g). Residue was cooled, it recrystallized from the acetone and the mark compound was obtained with 40% of yield. [0036] mp: 73-74-degree-CNMR (ppm, TMS, and CDCl<sub>3</sub>) : 7.31 (m, 1H), 6.19-6.31 (m, 2H), 5.56-5.72 (m, 1H), 4.75-4.81 (d, 2H), 3.50-3.66 (t, 2H), 1.91-2.44(m, 4H) IR (KBr, cm-1) : 3440, 1680, 1200-1600 [0037] The following compounds were obtained like the reference example 2. [0038] - N-(2-pyrrolidone-1-ylmethyl) methacrylamide (Py MMAm) mp:101-102-degree-CNMR (ppm, TMS, and CDCl<sub>3</sub>) : 6.70 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.70-4.80 (d, 2H), 3.45-3.62 (t, 2H), 1.95-2.45 (m, 7H) [0039] Reference example 3 Synthetic 2-pyrrolidone and acryloyl of a 1-acryloyl-2-pyrrolidone (NAPy) Using chloride, it was operated like the reference example 1 and the mark compound was obtained with 70% of yield. [0040] bp: 85-86 degrees C / 0.5TorrNMR (ppm, TMS, and CDCl<sub>3</sub>) : 7.31-7.65 (m, 1H), 6.56-6.59 (m, 1H), 5.74-5.96 (m, 1H), 3.77-3.96 (m, 2H), 2.52-2.73 (m, 2H), 1.85-2.24(m [ 2 ], 2H) IR (KBr, cm-1) : 1737, 1679, 1408 [0041] The following compounds were obtained like the reference example 3. [0042] - 1-methacryloyl-2-pyrrolidone (NMAPy) bp:88 - 89 degrees C / 0.5TorrNMR (ppm, TMS, and CDCl<sub>3</sub>) : 5.28-5.34 (s, 2H), 3.72-3.90 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 2H), 1.97-1.99(s, 3H) IR (KBr, cm-1) : 1745, 1676, 1403 [0043] Example (creation of the sheet which consists of composition of a copolymer, and its copolymer)

Example 1 2-hydroxyethyl Methacrylate (HEMA), 2-(2-pyrrolidone-1-IRU) ethyl Methacrylate (PyEMA) And methyl Methacrylate (MMA) It creation-HEMA(s). from -- the sheet which consists of composition of the becoming copolymer (HEMA-PyEMA-MMA) and its copolymer PyEMA And MMA It mixes at a rate of 70/20/10 (when it converts into v/v;w/w, it is 70/21/9). What added 0.2 more% of the weight of potassium persulfate, and 10% of the weight of water, and was mixed It is 0.5mm that it is also with a spacer. Or spacing of 0.1mm was maintained, it put in between the glass plates (what was processed using 6cmx5cm and a silicone system seal-ized agent) of two sheets fixed by the clamp, the radical polymerization was carried out at 60 degrees C for 22 hours, after treatment was carried out at 90 degrees C for 2 hours, and the polymerization was completed. This sheet was removed from the glass plate and the sheet of the copolymer which dips in purified water, removes an unreacted monomer, and is made into the purpose was obtained. In addition, spacing of the glass plate of two sheets is chosen according to a request. [0044] The sheet which consists of the following copolymers and it like an example 1 was obtained. [0045] HEMA-PyEA-MMA, HEMA-PyMA-MMA, HEMA-PyMMA-MMA,HEMA-NAPy-MMA, HEMA-PyMAm-MMA, HEMA-PyMMAm-MMA, HEA-PyEA-MA,HEA-PyMAm-MA, HPMA-PyEA-MMA, HEMA-PyEA-i-BuMA, HEMA-PyEA-NMAPy [0046] The above-mentioned abbreviation shows the following compounds (it is below the same).;

HEMA: 2-hydroxyethyl Methacrylate HEA : 2-hydroxyethyl Acrylate HPMA:2-hydroxypropyl Methacrylate NAPy:1-acryloyl-2-pyrrolidone PyEA:2-(2-pyrrolidone-1-IRU) ethyl Acrylate PyEMA : 2-(2-pyrrolidone-1-IRU) ethyl Methacrylate PyMA:2-pyrrolidone-1-ylmethyl acrylate PyMMA : 2-pyrrolidone-1-ylmethyl Methacrylate PyMAm : N-(2-pyrrolidone-1-ylmethyl) acrylamide PyMMAm:N-(2-pyrrolidone-1-ylmethyl) methacrylamide MMA : Methyl Methacrylate MA: Methyl Acrylate i-BuMA: Isobutyl Methacrylate NMAPy:1-methacryloyl-2-pyrrolidone [0047] Even if these copolymer and its sheet use the approach of the following example 2, they can be created. [0048] Example 2 The creation HEMA of the sheet which consists of composition by photopolymerization of a copolymer (HEMA-PyEMA-MMA), and its copolymer PyEMA And MMA It mixes at a rate of 70/20/10 (when it converts into v/v;w/w, it is 70/21/9). 0.2 more% of the weight of a

benzophenone (or 4-methacryloyloxy-2-hydroxy benzophenone) and 0.4% of the weight of N, N-dimethylaminoethyl What added methacrylate and was mixed It is 0.5 mm or 0.1mm that it is also with a spacer. Spacing is maintained, it puts in between the glass plates (what was processed using 6cmx5cm and a silicone system seal-ized agent) of two sheets fixed by the clamp, and with 80w mercury lamp, UV irradiation was carried out for 48 hours, and photopolymerization was carried out. This sheet was removed from the glass plate and the sheet of the copolymer which dips in purified water, removes an unreacted monomer, and is made into the purpose was obtained. In addition, spacing of the glass plate of two sheets is chosen according to a request.

[0049] Example 3 It is 1.0% of the weight of ethylene glycol to the mixture before carrying out a radical polymerization in actuation of the creation example 1 of the sheet which consists of the composition and it of a copolymer which constructed the bridge. Bis-methacrylate (EGMA) was added and the sheet which consists of the copolymer and it which operated it like the example 1 below and carried out intermolecular bridge formation was obtained.

[0050] It is a diethylene glycol as a cross linking agent instead of EGMA. Bis-methacrylate (DEGMA) Other bis-methacrylate [ like ], N, N'-methylene Bis-acrylamide like bis-acrylamide can be used, and the content of a cross linking agent can also be chosen according to a request.

[0051] A physicochemical quality is shown in Table 1 about several examples of the sheet of the copolymer created by the approach of examples 1 or 3. That to which others created what created what attached front Naka and \* mark by the approach of an example 3 by the approach of examples 1 and 2 is shown. Moreover, although the example 2 was the special synthesis method which used the photopolymerization method, it did not have that from which the physicochemical quality of the copolymer obtained was acquired in the example 1, and a parenchyma top difference.

[0052]

[Table 1]

表 1

共重合体	含水率 %	屈折率	引っ張り強度		復元速度
			wet	dry	
HEMA-PyEA-MMA	34	1.45	29.2	1000	yes
HEMA-PyEMA-MMA	31	1.45	32.1	1050	yes
HEMA-PyMA-MMA	33	1.45	82.3	2313	yes
HEMA-PyMMA-MMA	28	1.44	193.6	806	yes
HEMA-NAPy-MMA	33	1.46	58.1	2389	yes
HEMA-PyMAm-MMA *	40	1.44	41.4	-	yes
HEMA-PyMMAm-MMA *	36	1.45	65.9	-	yes
HPMA-PyEA-MMA *	40	1.43	19.2	-	yes
HEMA-PyEA-i-BuMA *	31	1.45	51.3	-	yes

\* : 実施例 3 に従って合成した架橋された共重合体

[0053] Measurement of the physicochemical quality shown in Table 1 was performed by [ as being the following ].

[0054] - Water content : after putting in the copolymer sheet cut down disc-like underwater (above for 0 degree C and two days) and making moisture content into equilibrium, the moisture adhering to a front face is wiped off, weight is weighed, and it is referred to as W1. 60 degrees C and 48-hour dehydration processing are carried out for a sample under reduced pressure, the weight of dryness is weighed, and it is W2. It carries out.

[0055]  $(W1-W2) / W1$  It calculated and water content was computed.

[0056] - Refractive index : it measured using the Abbe refractometer.

[0057] - Tensile strength : it measured at the hauling rate of 12 cm/min using YQ-Z-7 measuring device. A unit is psi. It expresses. Among Table 1, "wet" shows the condition of having made the sheet swelling

with water and having reached the balance, and "dry" shows the condition when creating a sheet.

[0058] - Restoration rate : it is 3.0x3.0cm about the sheet which was made to swell with water and reached the balance. After it cut in magnitude and the pincette folded up, time amount until it restores to the original condition was measured. Although applicable time amount was about \*\*2 seconds for 3 to 6 seconds, when going into desirable time amount, i.e., the range for 3 - 6 seconds, it was set to "yes."

[0059] example 4 composition of the copolymer containing an ultraviolet ray absorbent -- and -- and the mixture before carrying out a radical polymerization in actuation of the creation example 1 of the becoming sheet -- 0.8 - 1.5% of the weight of 4-metacryloxy-2-hydroxy benzophenone (MAHBP) the copolymer which operated it like the example 1 below and contained the ultraviolet ray absorbent in addition in the form which carried out the chemical bond -- and -- and the becoming sheet was obtained.

[0060] It is measurement (Shimazu UV-250) about the ultraviolet absorption spectrum of this sheet. It is 400nm when carried out. The following wavelength was absorbed good. By choosing an ultraviolet ray absorbent suitably, the range of absorption wavelength is changeable.

[0061] Example 5 After putting the copolymer sheet created in the processing example 1 on the front face of a sheet by the poly saccharides into a heparin water solution (5%) for 24 hours, it exposed to air for 1 hour. It is a divinyl about the sheet. After dipping in the sodium-carbonate buffer solution (pH11) containing a sulfone (0.1%) at 40 degrees C for 2 hours, the sheet in the condition that the phosphate buffer solution washed, subsequently washed enough with water, and heparin considered covalent bond as the hydroxy group was created.

[0062] The same sheet can be obtained even if it uses hyaluronate sodium instead of heparin as poly saccharides.

[0063] Reference example 4 In the measurement this invention polymer of monomer conversion (monomer reactivity ratio and MRR), the monomer conversion (monomer reactivity ratio and MRR) of the acrylic-acid derivative (PyEA was used as an example of representation) including a pyrrolidone group which is a characteristic monomer component, and a partner's monomer (HEMA was used as an example of representation) which carries out a polymerization was measured.

[0064] Polymer-ization was controlled to 10% or less by fluctuating PyEA in the range of the one to 10 section to the HEMA1 section, mixing \*\*, putting into the seal glassware which added and vented a polymerization initiator and azobisisobutyronitril, and processing for 10 - 45 minutes at 60 degrees C. The copolymer obtained in the after [ a reaction ] petroleum ether was settled. The amount of PyEA in a copolymer was calculated by analysis of nitrogen volume. The Mayo-Lewis method (J.Am.Chem.Soc., 1994, 66, 1594) It follows and is PyEA/HEMA. Reaction ratio  $r_1$  And  $r_2$  It asked.  $r_1$  is  $r_2$  at 0.43. It is set to 2.40 and is  $r_1 \times r_2$  of monomer conversion. It was set to 1.03.

[0065] [Effect of the Invention] This invention offers an ophthalmic lens, especially the new copolymer used suitable for foldable IOL. The merit is summarized to below.

[0066] 1) Prompt stability is shown from the folded-up condition.

[0067] 2) A desirable refractive index is shown.

[0068] 3) Physical reinforcement (tensile strength) is excellent.

[0069] 4) It can be made a desired property by changing the ratio of each monomer.

[0070] 5) Even if it operates it with forceps, the marks do not remain.

[0071] 6) Even if it applies laser light, turbidity is not caused, but transparency can be maintained.

[0072] 7) Since it has a hydroxy group in intramolecular, hydration can be carried out after generation of a copolymer.

[0073] 8) Since a front face can process it easily by the poly saccharide and will moreover be in the condition of covalent bond, don't \*\*\*\*.

[0074] 9) Intermolecular bridge formation can be performed easily.

[0075] 10)  $r_1 \times r_2$  of monomer conversion (monomer reactivity ratio and MRR) with the acrylic-acid derivative b, i.e., the component, and Component a which contain the pyrrolidone group who is a characteristic monomer component in this invention polymer It is close to 1.0.  $r_1 \times r_2$  It is shown that an ideal polymerization can perform that it is close to 1.0.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-179073

(43) 公開日 平成9年(1997)7月11日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 2 C 7/04			G 0 2 C 7/04	
A 6 1 F 2/16			A 6 1 F 2/16	
A 6 1 L 27/00			A 6 1 L 27/00	D
C 0 8 F 216/36	MLC		C 0 8 F 216/36	MLC
220/28	MML		220/28	MML
審査請求 未請求 請求項の数36 OL (全 10 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-336453

(22) 出願日 平成7年(1995)12月25日

(71) 出願人 000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

(71) 出願人 595180970

李 福綿

中華人民共和国北京市海淀区中関園47-108

(72) 発明者 李 福 綿

中華人民共和国北京市海淀区中関園47-108

(74) 代理人 弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)

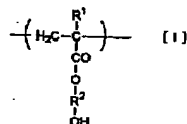
(54) 【発明の名称】 3成分系新規共重合体およびその共重合体からなる眼用レンズ

## (57) 【要約】

【課題】 foldable I OLに好適な素材を提供する。

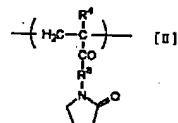
【解決手段】 下記【I】、【II】および【III】で表される構成単位からなり、【I】が60～80wt%、【II】が10～30wt%、【III】が5～20wt%（全体が100%）の共重合体である。

## 【化1】

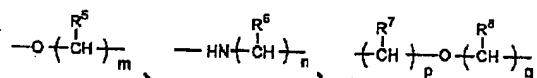


R<sup>1</sup> はH原子又はアルキル基、R<sup>2</sup> はアルキレン基を示し、該アルキレン基はOH基で置換されても、アルキレン鎖中にO原子を有してもよい。

## 【化2】

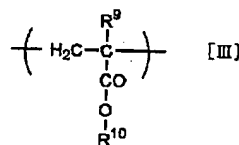
R<sup>3</sup> は

## 【化3】



(R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれぞれ水素原子又はアルキル基を示す) 又は単結合、R<sup>4</sup> はH原子又はアルキル基、m、n、p および q は1～4を示す。

## 【化4】

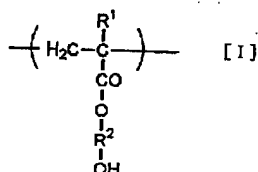


R<sup>9</sup> はH原子又はアルキル基、R<sup>10</sup>はアルキル基を示す。

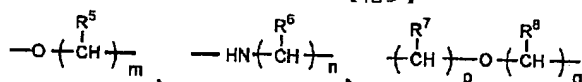
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記【I】、【II】および【III】で表される構成単位からなり、【I】が60～80% (W/W)、【II】が10～30% (W/W)、【III】が5～20% (W/W) で全体として100%となる共重合体。

## 【化1】

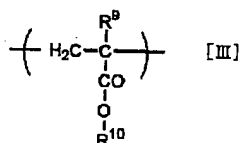


【式中、R<sup>1</sup> は水素原子または低級アルキル基を示し、



(R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> およびR<sup>8</sup> はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を示す) または単結合を示し、R<sup>4</sup> は水素原子または低級アルキル基を示し、m、n、pおよびqは1～4の整数を示す。]

## 【化4】



【式中、R<sup>9</sup> は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sup>10</sup>は低級アルキル基を示す。]

【請求項2】 分子量が1万～10万である請求項1記載の共重合体。

【請求項3】 R<sup>1</sup> が水素原子またはメチル基で、R<sup>2</sup> が $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ である請求項1記載の共重合体。

【請求項4】 R<sup>3</sup> が $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ または単結合で、R<sup>4</sup> が水素原子またはメチル基である請求項1記載の共重合体。

【請求項5】 R<sup>9</sup> が水素原子またはメチル基で、R<sup>10</sup>がメチル基またはイソブチル基である請求項1記載の共重合体。

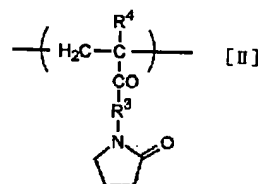
【請求項6】 R<sup>1</sup> が水素原子またはメチル基で、R<sup>2</sup> が $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ で、R<sup>3</sup> が $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ または単結合で、R<sup>4</sup> が水素原子またはメチル基で、R<sup>9</sup>が水素原子またはメチル基で、R<sup>10</sup>がメチル基またはイソブチル基である請求項1記載の共重合体。

【請求項7】 R<sup>1</sup> がメチル基で、R<sup>2</sup> が $-(\text{CH}_2)_2-$ で、R<sup>3</sup> が $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ で、R<sup>4</sup> がメチル基で、R<sup>9</sup>がメチル基で、R<sup>10</sup>がメチル基である請求項1記載の共重合体。

【請求項8】 【I】が65～75% (W/W)、【II】が15～25% (W/W)、【III】が5～15% (W/W)

R<sup>2</sup> は低級アルキレン基を示し、該アルキレン基はヒドロキシ基で置換されていてもよく、またアルキレン鎖の中に酸素原子を有していてもよい。]

## 【化2】



【式中、R<sup>3</sup> は

## 【化3】

W) で全体として100%となる請求項1記載の共重合体。

【請求項9】 【I】が70% (W/W)、【II】が21% (W/W)、【III】が9% (W/W) である請求項1記載の共重合体。

【請求項10】 R<sup>1</sup> が水素原子またはメチル基で、R<sup>2</sup> が $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ で、R<sup>3</sup> が $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ または単結合で、R<sup>4</sup> が水素原子またはメチル基で、R<sup>9</sup>が水素原子またはメチル基で、R<sup>10</sup>がメチル基またはイソブチル基であり、【I】が60～80% (W/W)、【II】が10～30% (W/W)、【III】が5～20% (W/W) で全体として100%となる共重合体。

【請求項11】 R<sup>1</sup> がメチル基で、R<sup>2</sup> がエチレン基で、R<sup>3</sup> が $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ で、R<sup>4</sup> がメチル基で、R<sup>9</sup>がメチル基で、R<sup>10</sup>がメチル基であり、【I】が70% (W/W)、【II】が21% (W/W)、【III】が9% (W/W) である請求項1記載の共重合体。

【請求項12】 アクリレート系またはアクリルアミド系架橋剤で架橋されている請求項1記載の共重合体。

【請求項13】 架橋剤がエチレングリコール ビスマタクリレート、ジエチレングリコール ビスマタクリレートまたはN、N'-メチレン ビス(アクリルアミド)から選択され、その架橋剤の量が全モノマー量の0.01～2.0wt%である請求項1記載の共重合体。

【請求項14】 その架橋剤の量が全モノマー量の0.1～1.0wt%である請求項1記載の共重合体。

【請求項15】 その架橋剤の量が全モノマー量の0.5～1.0wt%である請求項1記載の共重合体。

【請求項16】 請求項1または12記載の共重合体で成形された眼用レンズ。

【請求項17】 請求項1または12記載の共重合体で成形されたfoldable眼内レンズ。

【請求項18】 ポリサッカライド類で表面加工された



請求項1または請求項12記載の共重合体。

【請求項19】 表面加工がポリマーとポリサッカライドの共有結合によりなされている請求項18記載の共重合体。

【請求項20】 共有結合の形成がジビニルスルホンを用いることによってなされる請求項18記載の共重合体。

【請求項21】 ポリサッカライド類がヘパリンもしくはヒアルロン酸またはその塩である請求項18記載の共重合体。

【請求項22】 請求項18記載の共重合体で成形された眼用レンズ。

【請求項23】 請求項18記載の共重合体で成形されたfoldable眼内レンズ。

【請求項24】 紫外線吸収剤を含有する請求項1または12記載の共重合体。

【請求項25】 紫外線吸収剤がベンゾフェノン系またはベンゾトリアゾール系である請求項24記載の共重合体。

【請求項26】 紫外線吸収剤がヒドロキシベンゾフェノン残基またはベンゾトリアゾール残基を含有するアクリル系モノマーであり、その紫外線吸収剤が化学結合していることを特徴とする請求項1または12記載の共重合体。

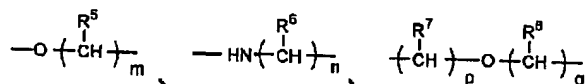
【請求項27】 請求項24または26記載の共重合体で成形された眼用レンズ。

【請求項28】 請求項24または26記載の共重合体で成形されたfoldable眼内レンズ。

【請求項29】 請求項1または12記載の共重合体で成形されたものであって、下記特性を有するfoldable眼内レンズ。

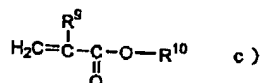
a) 屈折率が1.4~1.6

b) 折り畳んだ状態から元の状態に復元する速度が3~6秒



(R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を示す) または単結合を示し、R<sup>4</sup> は水素原子または低級アルキル基を示し、m、n、p および q は1~4の整数を示す。]

【化8】



【式中、R<sup>9</sup> は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sup>10</sup> は低級アルキル基を示す。]

【請求項35】 分子量が1万~10万である請求項第34項記載のポリマー。

【請求項36】 請求項第34項に規定するa)、b)

c) 膨潤時の引っ張り強度が10psi 以上

【請求項30】 請求項1または12記載の共重合体で成形され、その共重合体が紫外線吸収剤を含み、さらに表面がポリサッカライド類で表面加工されたfoldable眼内レンズ。

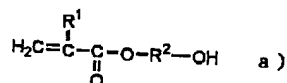
【請求項31】 紫外線吸収剤がベンゾフェノン系またはベンゾトリアゾール系から選択され、ポリサッカライド類がヘパリンもしくはヒアルロン酸またはその塩から選択されたものである請求項30記載のfoldable眼内レンズ。

【請求項32】 請求項26記載の共重合体で成形され、さらに該共重合体表面をポリサッカライド類で表面加工されたfoldable眼内レンズ。

【請求項33】 ポリサッカライド類がヘパリンもしくはヒアルロン酸またはその塩から選択されたものである請求項32記載のfoldable眼内レンズ。

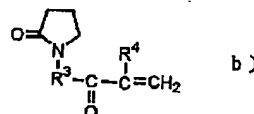
【請求項34】 下記a)、b) およびc) で表されるモノマーを共重合させて得られる共重合体。

【化5】



【式中、R<sup>1</sup> は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup> は低級アルキレン基を示し、該アルキレン基はヒドロキシ基で置換されていてもよく、またアルキレン鎖の中に酸素原子を有していてもよい。]

【化6】



【式中、R<sup>3</sup> は

【化7】

およびc) の各成分を、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、ベンゾフェノンまたはメタクリロイルオキシヒドロキシベンゾフェノンを重合開始剤として用いて共重合させることを特徴とする請求項第34項記載の共重合体の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、眼用レンズ、特に折り曲げて眼内に挿入することができるフォールダブル(foldable)眼内レンズ(以下「foldable IOL」と略記する)に有用な共重合体(copolymer)に関する。

【0002】

【従来の技術】 眼内レンズ(IOL)は白内障手術の際

除去した水晶体に代えて挿入するものであるが、1949年に初めて移植に用いられて以来、その素材について種々の研究がなされてきた。ところが手術方法も大きな変革を遂げ、手術方法の進歩と共にIOLに求められる特性も変化してきた。最近では、超音波乳化吸引術等の普及もあって、混濁した水晶体の除去等のための切開創は小さくてすむようになり、それに従って挿入するIOLに求められる特性も変わりつつある。例えば、小さな切開創よりの挿入を可能にするため、折り畳んだ形で挿入し、嚢内で開かせることができる、いわゆるfoldable IOLとしての特性である。そこでIOLの素材についても種々の研究がなされてきた。IOLの素材として以前よりポリメチルメタクリレート(PMMA)、シリコーン、アクリル樹脂等が広く使用されているが、foldable IOLの素材としてはシリコーンやアクリル樹脂が用いられており、最近ではヒドロキシエチルメタクリレートとメチルメタクリレート等との共重合体等も用いられている。また、これらの素材の研究に加えて、網膜に対する紫外線の影響を防ぐためヒドロキシベンゾフェノンやヒドロキシフェニルベンゾトリアゾール等の紫外線吸収剤を含有させること、さらには生体適合性の向上、細胞等の沈着防止を目的としてIOL表面をヘパリン等のポリサッカライド類でコーティングすることも実際に応用されている。

【0003】ところで、本発明の特徴である、ピロリドングループを有するアクリルモノマーからなる構成単位をその一部として含むポリマー、特に眼用レンズへの応用を目的としたポリマーについての報告例としては、例えば、メタクリロイルオキシエチル-2-ピロリドンとアクリル酸等との共重合体(特開平4-28705号公報)、アクリル酸とピロリドンがアミド結合したモノマーからなる重合体(特開平2-43208号公報)、ポリオキシアルキレン骨格にピロリドングループを有した重合体(特開平2-8218号公報)等があるが、特に3成分系共重合体を開示したものとなると、ビニルピロリドンとヒドロキシエチルメタクリレートとメチルメタクリレートの共重合体(特開昭53-105250号公報)、メタクリロイルオキシエチル-2-ピロリドンとアルキルメタクリレートとフルオロアルキルメタクリレートの共重合体(特開平5-150197号公報)等が知られているにすぎない。さらに、これらの研究はソフトコンタクトレンズに応用することが主たる目的であり、IOLへの応用を目的としたものではなく、特に本発明の主目的であるfoldable IOLへの応用可能性については全く示唆すらされていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は眼用レンズ、より詳しくいえばfoldable IOLへの応用を目的としたものであるが、foldable IOLの素材を研究する際、屈

折率、引っ張り強度、復元速度等を考慮する必要がある。例えば、

1) 屈折率が低すぎるとIOLの厚みが増大しすぎ、高すぎると周辺部の収差が大きくなりすぎるため、適切な屈折率が必要となる。具体的にいえば、1.4~1.6の範囲となることが好ましい。

【0005】2) foldable IOLは、錐子を用いて挿入操作をするため、その操作に耐える引っ張り強度が必要となる。

【0006】3) foldable IOLは、挿入後嚢内で元の形状に復元しなければならない。復元速度は術者の好み、能力によっても異なってくるが、一般的に言うと、復元速度が速くなるにつれ周辺組織への機械的な侵襲を与える可能性がでてくる。一方、復元速度が遅くなるにつれ、手術時間が長くなると共に、周辺組織に悪影響を与える可能性が大きくなる。そこでfoldable IOLには適切な復元速度が求められる。

【0007】さらに、成形の容易さも考慮する必要がある。

【0008】これらの観点を考慮し種々のfoldable IOLが実際に用いられているが、より好ましい素材の開発が望まれていた。

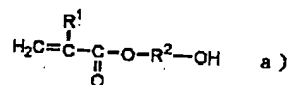
【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を考慮に入れfoldable IOLにより好適に応用できる素材を研究した結果、アクリル酸ヒドロキシアルキルエステル誘導体、アクリル酸アルキルエステル誘導体およびピロリドングループを有するアクリル酸誘導体の3成分からなる共重合体が特に優れた素材となり得ることを見出した。

【0010】

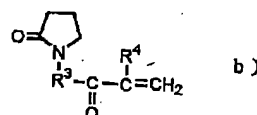
【発明の構成】本発明は、下記a)、b)およびc)で表されるモノマーを共重合させて得られる共重合体であって、

【化9】



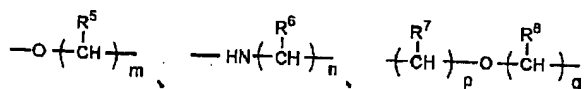
〔式中、R<sup>1</sup> は、水素原子または低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup> は低級アルキレン基を示し、該アルキレン基はヒドロキシ基で置換されていてもよく、またアルキレン鎖の中に酸素原子を有していてもよい。以下同じ。〕

【化10】



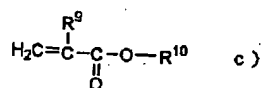
〔式中、R<sup>3</sup> は

【化11】



( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を示す) または単結合を示し、 $R^4$  は水素原子または低級アルキル基を示し、 $m$ 、 $n$ 、 $p$  および  $q$  は1~4の整数を示す。以下同じ。]

【化12】

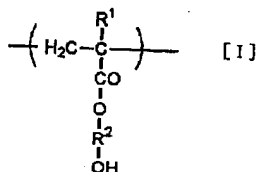


[式中、 $R^9$  は水素原子または低級アルキル基を示し、 $R^{10}$  は低級アルキル基を示す。以下同じ。]

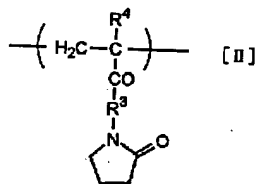
構成単位で示すと、下記【I】、【II】および【III】で表される構成単位からなり、【I】が60~80% (「W/W」)、【II】が10~30% (W/W)、【III】が5~20% (W/W) で全体として100%となる共重合体およびその製造法ならびにその共重合体を用いた眼用レンズに関する。

【0011】

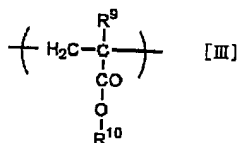
【化13】



【化14】



【化15】



上記各式において、低級アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ヘキシル等の1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示し、低級アルキレンとは、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 等の1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレンを示す。

【0012】上記の内特に好ましい例を挙げると、 $R^1$  は水素原子またはメチル基で、 $R^2$  は $-(CH_2)_2-$  または $-(CH_2)_3-$  で、 $R^3$  は $-OCH_2-$ 、 $-O$

$CH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$  または単結合で、 $R^4$  は水素原子またはメチル基で、 $R^9$  は水素原子またはメチル基で、 $R^{10}$  はメチル基またはイソブチル基である。

【0013】組み合わせとしては、前記の各グループの組み合わせが好ましく、特に、 $R^1$  がメチル基で、 $R^2$  が $-(CH_2)_2-$  で、 $R^3$  が $-OCH_2CH_2-$  で、 $R^4$  がメチル基で、 $R^9$  がメチル基で、 $R^{10}$  がメチル基である組み合わせが好ましい。

【0014】本発明による共重合体の構成単位の割合は、好ましくは【I】が65~75% (W/W)、【II】が15~25% (W/W)、【III】が5~15% (W/W) (全体として100%) であり、特に好ましくは【I】が70% (W/W)、【II】が21% (W/W)、【III】が9% (W/W) である。

【0015】本発明による共重合体の好適なものは、 $R^1$  が水素原子またはメチル基で、 $R^2$  が $-(CH_2)_2-$  または $-(CH_2)_3-$  で、 $R^3$  が $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$  または単結合で、 $R^4$  が水素原子またはメチル基で、 $R^9$  が水素原子またはメチル基で、 $R^{10}$  がメチル基またはイソブチル基であり、【I】が60~80% (W/W)、【II】が10~30% (W/W)、【III】が5~20% (W/W) で全体として100%となる共重合体であり、特に、 $R^1$  がメチル基で、 $R^2$  がエチレン基で、 $R^3$  が $-OCH_2CH_2-$  で、 $R^4$  がメチル基で、 $R^9$  がメチル基で、 $R^{10}$  がメチル基であり、【I】が70% (W/W)、【II】が21% (W/W)、【III】が9% (W/W) である共重合体である。

【0016】本発明の共重合体は、a)、b) および c) の各モノマー成分を、重合開始剤として過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、ベンゾフェノンまたはメタクリロイルオキシヒドロキシベンゾフェノンを用いて共重合させることによって好適に製造することができる。

【0017】一般に共重合体を製造するための重合開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリルが最も汎用されるが、その方法では本願の目的であるfoldable IOLの素材として満足すべき機械的強度が得られない。本発明者は重合開始剤について鋭意研究した結果、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、ベンゾフェノンまたはメタクリロイルオキシヒドロキシベンゾフェノンを重合開始剤として用いることによってfoldable IOLの素材として満足すべき機械的強度をもった共重合体を得られることを併せて見いだした。

【0018】また、本発明の共重合体の分子量(粘度平均分子量)としては1万以上であればよい。一般に共重合体においては、分子量は共重合体の特性にあまり影響を与えるものではなく、重要なファクターではないが、

共重合体の強度には影響を及ぼす。分子量と強度とは約1万以下ではほぼ直線的な比例関係にあるが、1万を越えると強度もほぼ最大に達し、一定に近くなってくる。従って、1万以下では安定した強度のものが得られず、また、foldable IOLとしての強度に問題が生じるが、1万以上になるとほとんど問題がなくなる。しかし、あまりにも分子量が高すぎるのもfoldable IOLの強度として好ましくないため、共重合体としての好ましい分子量範囲は1万~10万であり、後述の実施例で得られる共重合体としての分子量もこの範囲に入るものである。

【0019】本発明の構成によると、各構成単位の比率を適宜選択することにより、屈折率、引っ張り強度、復元速度等を所望に応じて設定することができる。

【0020】例えば、構成単位[I]の比率の増加は屈折率や復元速度にはほとんど影響をあたえないが、引っ張り強度を少し低下させる傾向がある。構成単位[II]の比率の増加は屈折率の上昇効果をもたらす、復元速度にはほとんど影響を与えないが、引っ張り強度を少し低下させる傾向がある。構成単位[III]の比率の増加は復元速度の上昇および引っ張り強度の増強をもたらすが、屈折率は若干小さくする傾向がある。これらの特性をうまく利用することによって、所望のfoldable IOLを得ることができる。各構成単位の好ましい比率は前述の通りであるが、この好ましい比率のものを用いると、屈折率が1.4~1.6で、復元速度が早過ぎもせず、遅すぎもしない速度すなわち3~6秒で、引っ張り強度が錘子での操作に十分耐えることができる強度すなわち、実際に眼内に挿入するとき(膨潤時)10psi以上のfoldable IOLを得ることができる。尚、復元速度は、前述のように術者の好みによっても左右されるので、3~6秒±2秒程度に設定してもよい。

【0021】foldable IOLには疎水性のものと親水性のものがあり、それぞれ目的に応じて用いられているが、本発明の共重合体は親水性のものである。親水性のfoldable IOLの場合、dryの状態では流通・保管し、使用前に精製水で膨潤させ眼内に挿入する。親水性の度合いは含水率によって推し量ることができるが、foldable IOLの生体親和性、柔軟性等に影響を与える。本発明の場合には各構成単位の比率を選択することによって含水率を選択することができる。例えば、構成単位[I]および[II]の比率の増加は含水率を上昇させ、構成単位[III]の比率の増加は含水率を低下させる。含水率としては25~50%のものが好ましい。

【0022】本発明共重合体は分子間架橋されていてもよく、架橋させることによって物理的強度や吸水率の調整がはかれる。架橋剤としてはアクリレート系またはアクリルアミド系架橋剤が挙げられ、具体的例示としては、エチレングリコール ビスメタクリレート、ジエチレングリコール ビスメタクリレートまたはN, N'-メチレン ビス(アクリルアミド)が挙げられる。架橋

剤の使用量が多くなるとポリマーは硬くなり、復元速度は速くなるが、反面脆くなる。その使用量としては、全モノマー量の0.01~2.0wt%、好ましくは0.1~1.0wt%で0.5~1.0wt%が特に好ましい。

【0023】網膜への悪影響を防ぐ目的で、IOLに紫外線吸収剤を含有させる技術が汎用されつつあるが、本発明においても好適に紫外線吸収剤を含有させることができる。その含有方法については、紫外線吸収剤を物理的に含有させる方法(実際に汎用されている方法)と、紫外線吸収剤を共重合体に化学結合(紫外線吸収剤自体も共重合体を形成するモノマー成分となる)させる方法とがあるが、本発明においては両方の方法が利用できる。特に、後者の場合IOL使用時に紫外線吸収剤がIOLより漏出しにくいという大きなメリットがある。紫外線吸収剤の種類としてはIOLに使用し得るものであれば特に限定されないが、例を挙げるとベンゾフェノン系やベンゾトリアゾール系のものまたはそれらのアクリル酸誘導体が用いられ、具体的にはヒドロキシベンゾフェノンやヒドロキシフェニルベンゾトリアゾールまたはそれらのアクリル酸誘導体、例えば4-メタクリロイルオキシ-2-ヒドロキシベンゾフェノンが好適である。

【0024】生体適合性の向上、細胞等の沈着防止を目的としてIOL表面をポリサッカライド類でコーティングする技術が最近用いられつつあるが、本発明共重合体は末端に遊離のヒドロキシ基を有するため、ポリサッカライド類と共有結合させることが可能であり、コーティングの剥離という問題は生じない。またこの共有結合もきわめて容易に形成させることができ、例えば、ジビニルスルホンを用いて処理するだけで完了する。ポリサッカライド類の具体的例としてはヘパリンもしくはヒアルロン酸またはその塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)が好適である。

【0025】さらに、本発明共重合体の特徴として、特徴的モノマー成分である、ピロリドングループを含むアクリル酸誘導体すなわち成分b)と、成分a)とのモノマー反応率(monomer reactivity ratio, MRR)の $r_1 \times r_2$ が1.0に近いことが挙げられる。 $r_1 \times r_2$ が1.0に近いことは、理想的重合ができることを示している。成分a)が2-ヒドロキシエチル メタクリレート、成分b)がN-ピロリドンエチル アクリレートである場合を具体的例にとると、 $r_1 \times r_2$ は1.03となる。このMRRの測定はMayo-Lewisの方法(J. Am. Chem. Soc., 1994, 66, 1594)に従って行った。

【0026】本発明は可撓性のある柔軟なIOL素材に関するが、そのようなIOLの場合これを錘子で挟んで操作するとき、IOL表面に錘子の跡が残るIOLが復元するまで時間がかかることがある。しかし、本発明の共重合体は復元性に優れており、そのような問題も解消できる。

【0027】さらに、後発白内障等の治療にレーザー光線を使用することもあるが、IOL装着後にこのような治療を行う必要が生じたとき、従来のシリコン系IOLではレンズが混濁し、透明性が損なわれることがあり、また周辺部も少し変性が起こり、視野が若干損なわれる可能性もある。しかし、本発明の共重合体の場合には、そのような混濁は認められず、透明性の維持も可能であり、また周辺部の変性もほとんど起こらない。本発明の共重合体は実際に使用される形のfoldable IOLに容易に成形できる。その成形は公知の方法を用いて行うことができる。本発明の共重合体はfoldable IOLに特に好適であるが、その特有の性質からソフトコンタクトレンズにも好適に応用できるものである。

【0028】

【発明の実施の形態】以下、本発明を実施するための形態を実施例によって具体的に説明する。

【0029】参考実施例(モノマーの合成)

参考実施例1 2-(2-ピロリドン-1-イル)エチル アクリレート(PyEA)の合成

1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン(50 ml)およびトリエチルアミン(85 ml)のクロロホルム(150 ml)溶液に、攪拌しながらアクリル酸クロリド(50 ml)のクロロホルム(100 ml)溶液を2時間で滴下した。反応液を4℃で20時間、50℃で2時間攪拌し、冷却後濾過した。濾液を15%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られる油状物を減圧蒸留し標記化合物を70%の収率で得た。

【0030】bp: 112~113℃/0.5 Torr  
NMR (ppm, TMS, CDCl<sub>3</sub>): 6.14(m, 3H), 5.80(s, 1H), 4.30(t, 2H), 3.60(m, 4H), 2.20(m, 4H)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1735, 1676, 1639, 1361

【0031】参考実施例1と同様にして以下の化合物が得られた。

【0032】・2-(2-ピロリドン-1-イル)エチル メタクリレート(PyEMA)

bp: 120~122℃/0.5 Torr

NMR (ppm, TMS, CDCl<sub>3</sub>): 6.10(s, 3H), 5.59(s, 1H), 4.29(t, 2H), 3.59(m, 4H), 2.30(m, 4H), 1.94(m, 3H)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1735, 1676, 1639, 1361

【0033】・2-ピロリドン-1-イルメチル アクリレート(PyMA)

bp: 92~93℃/0.5 Torr

NMR (ppm, TMS, CDCl<sub>3</sub>): 6.34-6.83(m, 2H), 6.06-6.12(m, 1H), 5.37(m, 2H), 3.57-3.69(m, 2H), 1.91-2.50(m, 4H)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1708, 1639, 1415

【0034】・2-ピロリドン-1-イルメチル メタクリレート(PyMMA)

bp: 95~96℃/0.5 Torr

NMR (ppm, TMS, CDCl<sub>3</sub>): 6.13-6.16(s, 1H), 5.59-5.

61(m, 1H), 5.41(s, 2H), 3.55(t, 2H), 1.9-2.43(m, 4H), 1.96(m, 3H)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1716, 1636, 1420

【0035】参考実施例2 N-(2-ピロリドン-1-イルメチル)アクリルアミド(PyMAm)の合成

1-メトキシメチル-2-ピロリドン(65.6 g)、アクリルアミド(75.5 g)、トルエンスルホン酸(0.20 g)およびフェノチアジン(0.20 g)の混合物を、生成するメタノールを留去しながら、窒素雰囲気下150℃で1時間攪拌した。残渣を冷却し、アセトンより再結晶して標記化合物を40%の収率で得た。

【0036】mp: 73~74℃

NMR (ppm, TMS, CDCl<sub>3</sub>): 7.31(m, 1H), 6.19-6.31(m, 2H), 5.56-5.72(m, 1H), 4.75-4.81(d, 2H), 3.50-3.66(t, 2H), 1.91-2.44(m, 4H)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3440, 1680, 1200-1600

【0037】参考実施例2と同様にして以下の化合物が得られた。

【0038】・N-(2-ピロリドン-1-イルメチル)メタクリルアミド(Py MMAm)

mp: 101~102℃

NMR (ppm, TMS, CDCl<sub>3</sub>): 6.70(s, 1H), 5.69(s, 1H), 5.35(s, 1H), 4.70-4.80(d, 2H), 3.45-3.62(t, 2H), 1.95-2.45(m, 7H)

【0039】参考実施例3 1-アクリロイル-2-ピロリドン(NAPy)の合成

2-ピロリドンおよびアクリロイル クロリドを用い、参考実施例1と同様に操作して70%の収率で標記化合物を得た。

【0040】bp: 85~86℃/0.5 Torr

NMR (ppm, TMS, CDCl<sub>3</sub>): 7.31-7.65(m, 1H), 6.56-6.59(m, 1H), 5.74-5.96(m, 1H), 3.77-3.96(m, 2H), 2.52-2.73(m, 2H), 1.85-2.24(m, 2H)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1679, 1408

【0041】参考実施例3と同様にして以下の化合物が得られた。

【0042】・1-メタクリロイル-2-ピロリドン(N MAPy)

bp: 88~89℃/0.5 Torr

NMR (ppm, TMS, CDCl<sub>3</sub>): 5.28-5.34(s, 2H), 3.72-3.90(m, 2H), 2.57-2.67(m, 2H), 2.00-2.16(m, 2H), 1.97-1.99(s, 3H)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1745, 1676, 1403

【0043】実施例(共重合体の合成およびその共重合体からなるシートの作成)

実施例1 2-ヒドロキシエチル メタクリレート(HEMA)、2-(2-ピロリドン-1-イル)エチル メタクリレート(PyEMA)およびメチル メタクリレート(MMA)からなる共重合体(HEMA-PyEMA-MMA)の合成およびその共重合体からなるシートの作成

HEMA、PyEMA およびMMA を70/20/10 (v/v; w/wに換算すると70/21/9) の割合で混合し、さらに0.2重量%の過硫酸カリウムおよび10重量%の水を加え混合したものを、スパーサーでもって0.5mm または0.1mmの間隔を保ち、クランプで固定した2枚のガラス板(6cm×5cm、シリコン系シール化剤を使って処理したもの)の間に60℃で22時間ラジカル重合させ、90℃で2時間後処理し重合を完成させた。このシートをガラス板よりはずし、精製水に浸して未反応のモノマーを除去して目的とする共重合体のシートを得た。尚、2枚のガラス板の間隔は所望に応じて選択する。

【0044】実施例1と同様にして以下の共重合体およびそれからなるシートを得た。

【0045】HEMA-PyEA-MMA, HEMA-PyMA-MMA, HEMA-PyMMA-MMA, HEMA-NAPy-MMA, HEMA-PyMAm-MMA, HEMA-PyMMAm-MMA, HEA-PyEA-MA, HEA-PyMAm-MA, HPMA-PyEA-MMA, HEMA-PyEA-i-BuMA, HEMA-PyEA-NMAPy

【0046】上記の略語は以下の化合物を示す(以下同じ)：

HEMA：2-ヒドロキシエチル メタクリレート

HEA：2-ヒドロキシエチル アクリレート

HPMA：2-ヒドロキシプロピル メタクリレート

NAPy：1-アクリロイル-2-ピロリドン

PyEA：2-(2-ピロリドン-1-イル)エチル アクリレート

PyEMA：2-(2-ピロリドン-1-イル)エチル メタクリレート

PyMA：2-ピロリドン-1-イルメチル アクリレート

PyMMA：2-ピロリドン-1-イルメチル メタクリレート

PyMAm：N-(2-ピロリドン-1-イルメチル)アクリルアミド

PyMMAm：N-(2-ピロリドン-1-イルメチル)メタクリルアミド

MMA：メチル メタクリレート

MA：メチル アクリレート

i-BuMA：イソブチル メタクリレート

NMAPy：1-メタクリロイル-2-ピロリドン

【0047】これらの共重合体およびそのシートは下記

実施例2の方法を用いても作成することができる。

【0048】実施例2 共重合体(HEMA-PyEMA-MMA)の光重合による合成およびその共重合体からなるシートの作成

HEMA、PyEMA およびMMA を70/20/10 (v/v; w/wに換算すると70/21/9) の割合で混合し、さらに0.2重量%のベンゾフェノン(または4-メタクリロイルオキシ-2-ヒドロキシベンゾフェノン)および0.4重量%のN,N-ジメチルアミノエチル メタクリレートを加え混合したものを、スパーサーでもって0.5mmまたは0.1mmの間隔を保ち、クランプで固定した2枚のガラス板(6cm×5cm、シリコン系シール化剤を使って処理したもの)の間に80w水銀ランプで48時間紫外線照射し光重合させた。このシートをガラス板よりはずし、精製水に浸して未反応のモノマーを除去して目的とする共重合体のシートを得た。尚、2枚のガラス板の間隔は所望に応じて選択する。

【0049】実施例3 架橋した共重合体の合成およびそれからなるシートの作成

実施例1の操作において、ラジカル重合させる前の混合物に、1.0重量%のエチレングリコール ビスマタクリレート(EGMA)を加え、以下実施例1と同様に操作して分子間架橋した共重合体およびそれからなるシートを得た。

【0050】架橋剤としてEGMAの代わりにジエチレングリコール ビスマタクリレート(DEGMA)の様な他のビスメタクリレート、N,N'-メチレン ビスアクリルアミドの様なビスアクリルアミドを使用することができ、また架橋剤の含量も所望に応じて選択できる。

【0051】実施例1または3の方法により作成した共重合体のシートの数例について物理化学的性質を表1に示す。表中、\*マークをつけたものは実施例3の方法により作成したものを、その他は実施例1および2の方法により作成したものを示す。また、実施例2は光重合法を用いた別途合成法であるが、得られる共重合体の物理化学的性質は実施例1で得られたものと実質上差違はなかった。

【0052】

【表1】

表1

共重合体	含水率 %	屈折率	引っ張り強度		復元速度
			wet	dry	
HEMA-PyEA-MMA	34	1.45	29.2	1000	yes
HEMA-PyEMA-MMA	31	1.45	32.1	1050	yes
HEMA-PyMA-MMA	33	1.45	82.3	2313	yes
HEMA-PyMMA-MMA	28	1.44	193.6	806	yes
HEMA-NAPy-MMA	33	1.46	58.1	2389	yes
HEMA-PyMAm-MMA *	40	1.44	41.4	-	yes
HEMA-PyMMAm-MMA *	36	1.45	65.9	-	yes
HPMA-PyEA-MMA *	40	1.43	19.2	-	yes
HEMA-PyEA-i-BuMA *	31	1.45	51.3	-	yes

\*: 実施例3に従って合成した架橋された共重合体

【0053】表1に示した物理化学的性質の測定は以下のようにして行った。

【0054】・含水率：円盤状に切り出した共重合体シートを水中（0℃、2日間以上）に入れ含水量を平衡状態にさせた後、表面に付着した水分をふき取り重量を計り $W_1$ とする。試料を減圧下60℃、48時間脱水処理をし、乾燥状態の重量を計り $W_2$ とする。

【0055】 $(W_1 - W_2) / W_1$  を計算し含水率を算出した。

【0056】・屈折率：Abbe屈折計を用いて測定した。

【0057】・引っ張り強度：YQ-Z-7測定装置を用い12cm/minの引っ張り速度で測定した。単位はpsiで表す。表1中、“wet”とはシートを水で膨潤させ平衡に達した状態を示し、“dry”とはシートを作成したときの状態を示す。

【0058】・復元速度：水で膨潤させ平衡に達したシートを3.0×3.0cmの大きさに切り、ピンセットで折り畳んだ後、元の状態に復元するまでの時間を測定した。適用できる時間は3～6秒±2秒程度であるが、好ましい時間すなわち3～6秒の範囲に入っておれば“yes”とした。

【0059】実施例4 紫外線吸収剤を含んだ共重合体の合成およびそれからなるシートの作成

実施例1の操作において、ラジカル重合させる前の混合物に、0.8～1.5重量%の4-メタクリルオキシ-2-ヒドロキシベンゾフェノン(MAHBP)を加え、以下実施例1と同様に操作して紫外線吸収剤を化学結合をした形で含んだ共重合体およびそれからなるシートを得た。

【0060】このシートの紫外線吸収スペクトルを測定(Shimadzu UV-250)したところ、400nm以下の波長を良好に吸収した。紫外線吸収剤を適宜選択することによって、吸収波長の範囲を変えることができる。

【0061】実施例5 ポリサッカライド類によるシート表面の加工

実施例1で作成した共重合体シートをヘパリン水溶液(5%)に24時間入れた後、1時間空気にさらした。

そのシートをジビニル スルホン(0.1%)を含む炭酸ナトリウム緩衝液(pH11)に40℃で2時間浸した後、リン酸緩衝液で洗浄し、ついで水で十分洗浄してヘパリンがヒドロキシグループと共有結合をした状態のシートを作成した。

【0062】ポリサッカライド類としてヘパリンの代わりにヒアルロン酸ナトリウムを用いても同じ様なシートを得ることができる。

【0063】参考実施例4 モノマー反応率(monomer reactivity ratio, MRR)の測定

本発明ポリマーにおいて、特徴的モノマー成分である、ピロリドングループを含むアクリル酸誘導体(代表例としてPyEAを用いた)と、重合する相手のモノマー(代表例としてHEMAを用いた)とのモノマー反応率(monomer reactivity ratio, MRR)を測定した。

【0064】HEMA1部に対しPyEAを1～10部の範囲で変動させてを混合し、重合開始剤、アゾビスイソブチロニトリルを加えて、ガス抜きした密封ガラス容器に入れ、60℃で10～45分間処理することにより、ポリマー化を10%以下にコントロールした。反応後石油エーテル中で得られた共重合体を沈殿させた。共重合体中のPyEAの量を窒素量の分析により求めた。Mayo-Lewis法(J. Am. Chem. Soc., 1994, 66, 1594)に従ってPyEA/HEMAの反応比率 $r_1$ および $r_2$ を求めた。 $r_1$ は0.43で $r_2$ は2.40となり、モノマー反応率の $r_1 \times r_2$ は1.03となった。

【0065】

【発明の効果】本発明は眼用レンズ、特にfoldable IOLに好適に用いられる新規共重合体を提供する。そのメリットを以下にまとめる。

【0066】1) 折り畳んだ状態から速やかな復元性を示す。

【0067】2) 好ましい屈折率を示す。

【0068】3) 物理的強度(引っ張り強度)が優れている。

【0069】4) 各モノマーの比率を変えることにより

所望の性質にすることができる。

【0070】5) 鋤子で操作しても、その痕が残らない。

【0071】6) レーザー光を当てても混濁を起こさず、透明性を維持できる。

【0072】7) ヒドロキシ基を分子内に有するので共重合体の生成後に水和させることができる。

【0073】8) 表面がポリサッカライドで容易に加工

でき、しかも共有結合の状態になるので、脱離しない。

【0074】9) 分子間架橋が容易にできる。

【0075】10) 本発明ポリマーにおいて、特徴的モノマー成分である、ピロリドングループを含むアクリル酸誘導体すなわち成分b)と、成分a)とのモノマー反応率(monomer reactivity ratio, MRR)の $r_1 \times r_2$ が1.0に近い。 $r_1 \times r_2$ が1.0に近いことは、理想的重合ができることを示している。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C08F 220/36	MMQ		C08F 220/36	MMQ
C08J 7/04	CEY		C08J 7/04	CEYZ
// C08F 8/00	MHZ		C08F 8/00	MHZ